

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

天冬氨酸转氨酶与中性粒细胞比值对肝癌患者 TACE 治疗预后的影响

邹伟婕, 陈立, 黄学卿, 王黎洲, 蒋天鹏, 宋杰, 周石

【摘要】 目的 探讨经导管肝动脉化疗栓塞(TACE)术前血清天冬氨酸转氨酶(AST)和中性粒细胞比值(ANRI)对肝细胞肝癌患者预后的评估价值。方法 收集 2008 年 1 月至 2011 年 6 月期间 107 例肝细胞肝癌患者的临床资料,研究对象均成功施行 TACE,以 5 年总生存率绘制 ROC 曲线确定截断值,对术前患者的 ANRI、AST 与淋巴细胞比值(ALRI)、AST 与血小板计数比值(APRI)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板计数与淋巴细胞比值(PLR)及其他临床病理参数进行单因素、多因素 Logisitic 回归分析及 Kaplan-Meier 生存分析,以确定上述因素对无病生存期(DFS)和生存期(OS)的预测价值。结果 ANRI 与 HBsAg、AST、肝硬化的存在、肿瘤大小、门静脉癌栓及肿瘤的复发具有相关性($P<0.05$)。通过单因素分析显示,ANRI、ALRI、APRI、NLR、PLR 与接受 TACE 治疗肝癌患者的 DFS 和 OS 具有显著相关性($P<0.05$)。多因素 Logisitic 回归分析显示,ANRI 被证明是该类患者 DFS 和 OS 的独立影响因素($P<0.05$)。Kaplan-Meier 生存分析表明,术前 ANRI >7.8 的患者行 TACE 治疗后预后较差。结论 TACE 术前 ANRI 水平是肝细胞肝癌患者预后独立的预测因素,ANRI 水平较高往往提示该类患者行 TACE 治疗的预后较差。

【关键词】 天冬氨酸转氨酶;中性粒细胞;比值;肝癌;动脉化疗栓塞;预后

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2017)-08-0705-07

The prognostic significance of aspartate aminotransferase to neutrophils ratio in HCC patients treated with TACE ZOU Weijie, CHEN Li, HUANG Xueqing, WANG Lizhou, JIANG Tianpeng, SONG Jie, ZHOU Shi. Department of Interventional Radiology, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou Province 550004, China

Corresponding author: ZHOU Shi, E-mail: 156722229@qq.com

【Abstract】 **Objective** To discuss the prognostic value of aspartate aminotransferase (AST) to neutrophils ratio index (ANRI) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) after receiving transarterial chemoembolization (TACE). **Methods** The clinical data of 107 HCC patients, who were admitted to authors' hospital to receive treatment during the period from January 2008 to June 2011, were retrospectively analyzed. TACE was successfully performed in all patients. Based on the 5-year overall survival rate, ROC curve was drawn and the cutoff value was determined. Preoperative ANRI, AST-lymphocytes ratio index (ALRI), AST-platelet count ratio index (APRI), neutrophil-lymphocytes ratio index (NLR), platelet count-lymphocytes ratio index (PLR) and other clinical pathological parameters were calculated. Univariate analysis, multivariate Logisitic regression analysis and Kaplan-Meier survival analysis were used to assess the value of the above indexes in prejudging the disease-free survival (DFS) and overall survival (OS). **Results** ANRI bore a close relationship to the presence of HBsAg, AST, presence of cirrhosis, tumor size, portal vein tumor thrombus (PVTT) and recurrence of tumor ($P<0.05$). Univariate analysis showed that ANRI, ALRI, APRI, NLR and PLR were significantly correlated with DFS and OS in HCC patients after receiving TACE ($P<0.05$). Logisitic regression analysis revealed that ANRI was independent factor influencing DFS and OS ($P<0.05$). Kaplan-Meier survival analysis indicated that the prognosis after TACE was poor in patients whose preoperative ANRI >7.8 . **Conclusion** Preoperative ANRI level is an independent and effective predictor for judging the prognosis of

HCC patients. A high preoperative ANRI level usually suggests a poor prognosis after TACE. (J Intervent Radiol, 2017, 26: 705-711)

[Key words] aspartate aminotransferase; neutrophil; ratio index; hepatocellular carcinoma; transarterial chemoembolization; prognosis

肝癌是最常见,最有侵袭性的恶性肿瘤之一,是全球癌症患者死亡的第三大主要原因^[1]。目前我们在诊断技术与介入治疗方面有着大幅的进步,对待无法外科手术切除的肝细胞肝癌,经 TACE 是主要治疗方法^[2]。而在肝癌 TACE 治疗后缺少一种准确、灵敏的参数指标对其预后评估,因此,我们需要寻找一种有效的术前生物标志物来预测患者术后复发或转移风险的高低,并提供个性化的治疗,以改善临床治疗效果。

天冬氨酸转氨酶(AST)是一种反映肝损害的酶,作为评价肝功能常规指标,是用于评估肝脏疾病的进展^[3]。Witjes 等^[4]研究显示,肝癌患者血清中高水平 AST 可能提示其生存率差。而宿主对肿瘤的炎性反应与肿瘤介导的全身性炎性反应也是影响预后的因素之一^[5]。目前认为,肿瘤微环境中的炎性细胞对肿瘤的发展有显著的影响^[6]。中性粒细胞、单核细胞百分比或白细胞计数的升高与各种癌症患者生存率差具有相关性,其中包括肝癌患者^[7]。也有证据表明,中性粒细胞可能反映了患者机体的炎性状态并能抑制宿主细胞对肿瘤细胞的免疫反应,从而影响预后^[8]。

术前 AST 与淋巴细胞比值(ALRI)、AST 与血小板计数比值(APRI)已被证明与患者术后生存率有关^[9]。本研究通过回顾性分析旨在探讨 TACE 术前中性粒细胞与淋巴细胞比值(NRI)对评价肝细胞肝癌患者预后的价值。

1 材料与方法

1.1 本研究数据收集情况

本研究遵循赫尔辛基宣言,研究方案获得医院伦理委员会批准。通过调取电子病历档案及住院记录,收集 2009 年 1 月至 2011 年 6 月本院介入科行 TACE 治疗的肝细胞肝癌患者 107 例,所有研究对象均通过病理学检查确诊、AFP ≥ 400 ng/ml 且影像学检查符合肝癌诊断。其中男 94 例(87.8%)、女 13 例(12.1%);平均年龄 50 岁(21~79 岁);77 例(72.9%)为肝癌切除术后复发患者,68 例(63.6%)在 5 年随访期间死亡。乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性 94 例(87.9%);肝硬化 84 例(78.5%);AFP 水平

升高(≥ 400 ng/ml)60 例(56.1%);31 例(29.0%)为多发病灶。所有肿瘤病灶的最大直径平均大小为 8.0 cm(1.5~30.0 cm),其中直径 ≥ 5 cm 的 70 例(65.4%)。根据 BCLC 分期标准^[10],62(57.9%)例患者为 B 期和 45(42.1%)患者为 C 期。

1.2 数据分析

采用 SPSS 17.0 统计学软件,计量采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验,计算资料采用 χ^2 检验。生存分析采用 Kaplan-Meier 生存曲线,差异性分析使用 log-rank 检验。通过 Cox 比例风险回归模型确定独立预后影响因素。 $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临界值的测定

以 5 年总生存率作为终点,分别对 NLR、PLR、ALRI、APRI、ANRI 进行 ROC 曲线计算分析。结果显示 NLR、PLR、ALRI、APRI、ANRI 曲线下面积(AUC)分别为 0.580,0.588,0.656,0.629,0.641,对应的最佳临界值为 2,115,20,1.68,7.8,在这界值灵敏度和特异度见图 1。

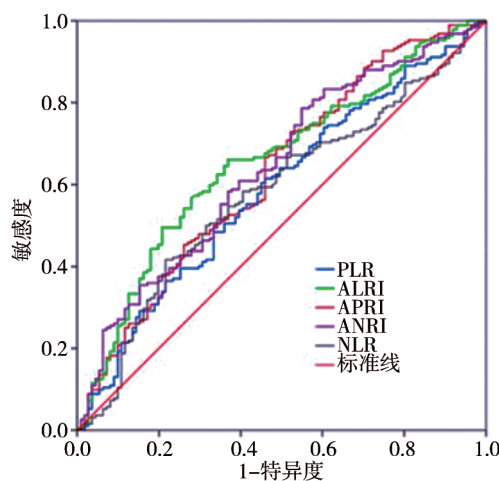


图 1 肝癌术后患者 NLR、PLR、ALRI、APRI、ANRI 临界值测定

通过对研究对象术前的 ANRI 与各项临床病理因素进行比较分析,我们发现术前 ANRI 与 HBsAg ($P=0.003$),AST($P<0.001$),肝硬化的存在($P=0.001$),肿瘤大小($P=0.006$),门静脉癌栓($P=0.045$),肿瘤复发($P<0.001$)具有相关性。(表 1)

表 1 肝癌术前 ANRI 与临床病理关系

参数	病例数	ANRI/n(%)		χ^2 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
		≤ 7.8	> 7.8			
年龄/岁						
≥ 60	26	8(30.8)	18(69.2)	0.287		0.592
< 60	81	24(29.6)	57(70.4)			
性别						
男	96	28(29.2)	68(70.8)	0.862		0.353
女	11	4(36.4)	7(63.6)			
肝癌家族史						
有	7	3(42.9)	4(57.1)	1.666		0.197
无	100	29(29.0)	71(71.0)			
乙肝表面抗原						
阳性	94	26(27.7)	193(72.3)	8.781	0.170	0.003
阴性	13	7(53.8)	6(46.2)			
ALT/(U/L)						
< 80	88	32(36.4)	56(63.6)	28.651	0.308	<0.001
≥ 80	19	0	19(100)			
总胆红素/(μmol/L)						
< 34.2	97	31(32.0)	66(68.0)	3.018		0.082
≥ 34.2	10	2(20.0)	8(80.0)			
血小板/(×10 ⁹)						
≥ 100	97	31(32.0)	66(68.0)	3.018		0.082
< 100	10	2(20.0)	8(80.0)			
肝硬化						
有	84	21(25.0)	63(75.0)	11.025	0.172	0.001
无	23	11(47.8)	35(52.2)			
甲胎蛋白/(ng/ml)						
≥ 400	60	17(28.3)	43(71.7)	0.954		0.353
< 400	47	15(33.3)	32(68.1)			
肿瘤大小/cm						
> 5	70	18(25.7)	52(74.3)	5.721	0.168	0.013
≤ 5	37	14(37.9)	23(62.2)			
肿瘤数量						
单个	76	25(32.9)	51(67.1)	2.469		0.126
多发	31	7(22.6)	24(77.4)			
门静脉栓塞						
有	19	3(15.8)	16(84.2)	4.023	0.105	0.035
无	88	28(31.8)	60(68.2)			
复发						
有	77	18(23.4)	59(76.6)	18.823	0.232	<0.001
无	30	14(50.0)	16(53.3)			
并发症						
无	91	29(31.9)	62(68.1)	1.642		0.218
有	16	3(25.0)	13(81.3)			

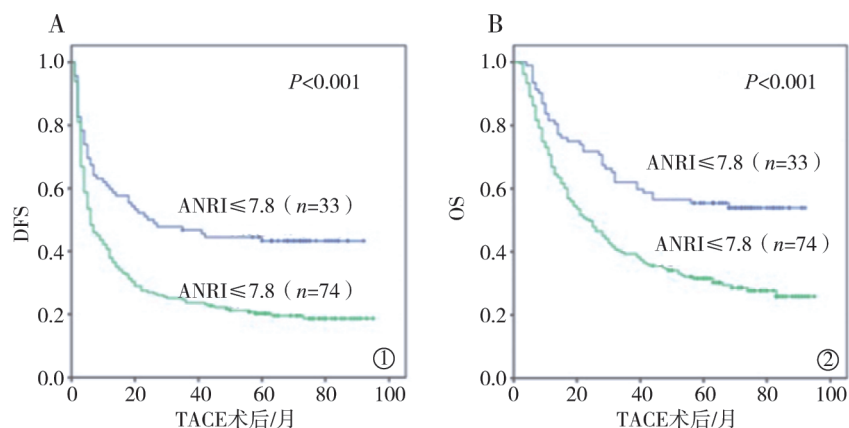
2.2 DFS 与 OS 分析

将 107 例肝癌患者分为两组:ANRI≤7.8 组($n=34$)和 ANRI>7.8 组($n=73$)。通过 Kaplan-Meier 生存曲线分析显示,对于术后 1、3 和 5 年的 DFS,ANRI≤7.8 组明显高于 ANRI>7.8 组(59.8%、46.7%、43.3%比 40.8%、23.7%和 20.2%, $P<0.001$)(图 2①),而术后 1、3、5 年的 OS,ANRI≤7.8 组也明显高于 ANRI>7.8 组(81.5%、62%、55.4%比 70.6%、39.3%和 31.6%, $P<0.001$)(图 2②)。

2.3 预后的影响因素分析

为了确定术后 DFS 和 OS 相关的影响因素,对

ANRI 及各项临床病理参数进行单因素分析和 Cox 回归模型评估。单因素分析结果显示:术前 ANRI($P<0.001$)、HBsAg($P=0.021$)、AFP($P<0.001$)、AST($P<0.001$)、中性粒细胞($P=0.017$)、BCLC 分期($P=0.001$)、门静脉癌栓($P<0.001$)、肿瘤数目($P<0.001$)、肿瘤大小($P<0.001$)、NLR($P<0.001$)、APRI($P<0.001$)、ALRI($P<0.001$)、PLR($P=0.025$)与术后 DFS 具有相关性,而 HCC 术后 OS 的影响因素包括:术前 ANRI($P<0.001$)、性别($P=0.031$)、AFP($P=0.006$)、AST($P<0.001$)、中性粒细胞($P=0.033$)、BCLC 分期($P<0.001$)、门静脉癌栓($P<$



①患者 DFS, ANRI > 7.8 明显低于 ANRI ≤ 7.8 ($P < 0.001$); ②患者 OS, ANRI > 7.8 显著低于 ANRI ≤ 7.8 ($P < 0.001$)

图 2 ANRI 与术后肝癌患者 DFS、OS 之间的关系

0.001)、肿瘤数目($P < 0.001$)、肿瘤大小($P < 0.001$)、NLR($P < 0.001$)、APRI($P < 0.001$)、ALRI($P < 0.001$)、PLR($P = 0.005$)(表 2、3)。

多因素分析显示:甲胎蛋白、肿瘤大小、肿瘤数目、门静脉癌栓、ANRI 及中性粒细胞是 DFS 显著的独立影响因素($P < 0.05$),而肿瘤数目、门静脉癌栓、ANRI、AST 和 NLR 是 OS 的独立影响因素($P < 0.05$)。(表 4)

3 讨论

为了提高肝癌患者的预后,努力的寻找预测肝癌预后的有效指标。由于大多数肝癌是由于慢性肝病发展而来,因此肝癌的预后,不仅仅只是取决于肿瘤本身,也可能取决于继发性肝功能受损这一潜在的致病因素。反映全身炎症反应的血液成分已被用在以炎症为基础的预后评分的体系中,用来预测生存时间。中性粒细胞在这个体系中起着核心作用,

表 2 影响预后 DFS 与 OS 因素的单一分析

参数	n	DFS			P 值	OS			P 值
		1-yr	3-yrs	5-yrs		1-yr	3-yrs	5-yrs	
性别									
男	96	43.1%	29.8%	26.1%	0.153	70.2%	44.3%	36.1%	0.031
女	11	55.3%	37.4%	37.3%		81.2%	59.4%	56.2%	
年龄/岁									
<60	81	43.8%	32.1%	29.3%	0.453	70.7%	47.3%	39.6%	0.432
≥60	26	46.5%	26.2%	20.2%		72.8%	42.3%	35.5%	
乙肝表面抗原									
阳性	94	41.3%	28.8%	25.1%	0.021	69.3%	44.3%	37.5%	0.074
阴性	13	67.5%	43.3%	43.3%		86.4%	59.4%	48.7%	
甲胎蛋白/(ng/ml)									
<400	47	54.3%	38.5%	36.4%	<0.001	78.7%	53.1%	46.1%	0.006
≥400	60	36.6%	24.5%	20.4%		65.6%	40.8%	33.3%	
血红蛋白/(g/L)									
≤120	16	31.1%	16.6%	16.5%	0.053	68.6%	33.3%	29.1%	0.243
>120	91	47.2%	34.2%	29.3%		71.6%	48.5%	41.3%	
白细胞/($\times 10^9$)									
<10	96	46.3%	32.3%	27.7%	0.573	72.2%	46.2%	38.0%	0.986
≥10	11	35.4%	26.1%	25.2%		62.3%	47.7%	37.4%	
AST(U/L)									
<80	88	55.2%	41.4%	37.9%	<0.001	84.3%	58.4%	50.7%	<0.001
≥80	19	33.1%	20.1%	15.9%		58.6%	34.2%	27.3%	
中性粒细胞/($\times 10^9$)									
<3.94	59	49.3%	35.2%	30.6%	0.017	78.5%	51.5%	44.1%	0.033
≥3.94	48	38.6%	25.4%	22.7%		62.3%	40.2%	32.5%	
BCLC									
B	61	52.2%	36.3%	32.2%	0.001	67.7%	44.3%	37.3%	<0.001
C	46	34.2%	22.4%	18.1%		52.5%	25.2%	17.3%	

表 3 影响预后 DFS 与 OS 因素的单一分析

参数	n	DFS			P 值	OS			P 值
		1-yr	3-yrs	5-yrs		1-yr	3-yrs	5-yrs	
肝硬化									
无	23	41.8%	27.7%	24.6%	0.465	77.8%	43.5%	36.8%	0.814
有	84	45.9%	31.5%	28.8%		71.5%	45.4%	38.6%	
门静脉癌栓									
无	88	52.5%	34.1%	31.3%	<0.001	78.7%	52.2%	44.6%	<0.001
有	19	12.4%	9.3%	7.9%		35.7%	18.8%	11.5%	
ANRI									
≤ 7.8	34	59.8%	46.7%	43.3%	<0.001	81.5%	62.0%	55.4%	<0.001
> 7.8	73	37.9%	23.7%	20.2%		66.8%	39.3%	31.6%	
NLR									
≤ 2	78	46.7%	36.7%	32.6%	<0.001	75.5%	54.4%	46.7%	<0.001
> 2	29	35.4%	17.3%	15.7%		60.2%	27.3%	20.2%	
APRI									
≤ 1.68	36	57.7%	41.3%	38.3%	<0.001	82.7%	59.6%	52.9%	<0.001
> 1.68	71	37.7%	25.1%	21.4%		65.3%	39.2%	31.5%	
PLR									
≤ 115	61	50.3%	35.8%	30.5%	0.025	75.7%	35.0%	45.6%	0.005
> 115	46	36.9%	23.8%	23.1%		65.4%	35.4%	29.9%	
ALRI									
≤ 20	47	57.0%	42.2%	38.5%	<0.001	81.5%	60.7%	54.1%	<0.001
> 20	60	34.5%	21.4%	18.0%		63.1%	34.5%	26.5%	
并发症									
无	91	45.6%	31.3%	28.3%	0.432	72.5%	46.6%	40.1%	0.353
有	16	44.4%	22.3%	22.3%		64.6%	44.3%	31.6%	
肿瘤数目									
单发	76	54.5%	38.3%	33.7%	<0.001	77.2%	54.6%	48.6%	<0.001
多发	31	23.7%	12.5%	10.5%		56.6%	26.3%	15.7%	
肿瘤大小/cm									
< 5	37	66.6%	52.4%	44.5%	<0.001	88.6%	68.6%	60.0%	<0.001
≥ 5	70	31.9%	19.8%	18.6%		62.1%	34.3%	27.7%	

表 4 影响预后 DFS 与 OS 因素的 Cox 回归模型多元分析

变量	HR	DFS	P 值	HR	OS	P 值
		95%CI			95%CI	
甲胎蛋白	1.384	1.056~1.836	0.018			
肿瘤大小	1.569	1.144~2.179	0.004			
肿瘤数目	0.576	0.435~0.776	<0.001	0.650	0.465~0.910	0.012
门静脉栓塞	2.121	1.506~2.983	<0.001	2.156	1.507~3.085	<0.001
ANRI	1.752	1.222~2.497	0.003	1.617	1.108~2.358	0.013
中性粒细胞	1.488	1.108~2.013	0.007			
天冬氨酸转氨酶				1.582	1.094~2.287	0.015
NLR				1.724	1.241~2.394	0.001

诸多研究表明中性粒细胞的数目或者中性粒细胞与淋巴细胞的比值都与癌症患者的预后有关^[11],因为一方面中性粒细胞是由分泌或旁分泌产生粒细胞集落刺激因子,选择性地作用于骨髓粒细胞系所形成的^[8],另一方面可能是与肿瘤相关的炎症反应有关。慢性炎症反应有助于肿瘤的发生和发展。因为炎症反应持续时间长,中性粒细胞可以直接降低宿主细胞对肿瘤的免疫,影响预后^[8]。

AST 是肝损伤灵敏的、可靠的生化标志物,一

些肝脏疾病可引起肝细胞线粒体损伤,从而导致 AST 释放入血。Witjes 等^[4]报道称高水平的 AST 与体内大量的乙型肝炎病毒有关,肝癌患者的 OS 也下降。Jin 等^[9]已经证明 APRI 和 ALRI 与肝癌预后明显相关。因此,我们的目的就是证明术前 ANRI 可能也是肝癌预后的一个预测指标。

在本研究过程中,首先根据 ROC 曲线确定了术前 ANRI 的临界值,7.8 似乎是 ANRI 的灵敏度和特异度达到最佳临界值。值得注意的是,ANRI 和肝癌

临床特点之间的关系,我们发现,ANRI 与 HBsAg、AST、肝硬化的存在、肿瘤大小等呈正相关。若患者的 ANRI 增高则表明该患者极有可能出现门静脉癌栓及复发。所有这些数据证明 ANRI 不仅能反映乙型肝炎病毒引起的肝损伤,也能反映肿瘤负荷与肿瘤的进展情况。我们采用单因素分析,发现了许多与肝癌 DFS 或 OS 相关的预后因素,包括性别、HBsAg、AFP、AST、中性粒细胞、BCLC 分期、门静脉癌栓、肿瘤病灶大小、肿瘤病灶数目、NLR、PLR、ALRI、APRI 和 ANRI。然而,经过多因素分析,本研究显示与DFS有关的独立因素有 AFP、肿瘤病灶大小、病灶数目、门静脉癌栓、ANRI 与中性粒细胞。而病灶数目、门静脉癌栓、ANRI、AST 和 NLR 则作为 OS 相关的独立预测因子。

进一步的分析显示术前 ANRI>7.8 肝癌患者的 DFS 与 OS 都偏短。ANRI 高水平组在 1、3、5 年的 DFS 与 OS 都明显低于低水平组。Shau 等^[12]发现中性粒细胞能抑制淋巴细胞和 NK 细胞的活性,其抑制程度与中性粒细胞数值有关。CD4⁺T 淋巴细胞能检测癌前细胞,然后规范地将其消灭^[13],进而可以防止肝癌的发生和发展。若 CD4⁺T 淋巴细胞减少会导致 CD8⁺T 淋巴细胞的激活受损,使抗肿瘤的细胞毒素分泌不足,降低抗致癌作用^[14]。更重要的是中性粒细胞通过分泌免疫活性因子,如肝细胞生长因子^[15],抑瘤素 M^[16]、B2 整合素^[17]、或中性粒细胞弹性蛋白酶^[18],来增强肿瘤细胞迁移、侵袭与传播。随着肿瘤疾病的进展,肝实质细胞受损,细胞内 AST 将释放到血液中,导致血清中高浓度的 AST。因此,术前高水平的 ANRI 表明肝癌预后较差。

至于肝癌其他的生物标志物,如 AFP、磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3(GPC3),这些指标的诊断灵敏度和准确性尚未被确认。Bialecki 等^[19]曾报道称,30%肝癌患者在肝癌的早期阶段其血清 AFP 没有明显增高,有些患者 AFP 在最初可能显著升高,随后便下降甚至恢复正常,直到随着疾病进一步发展而再次升高^[20]。此外,慢性肝炎和肝硬化的患者也可能导致 AFP 的水平增高^[21],GPC3 是硫肝糖蛋白的一员,它可以被肝癌细胞分泌,然而,它只能检测出 40%~53%肝癌患者和 33%AFP 阴性的肝癌患者^[21-23],Child-Pugh 分级是反映肝功能的一个指标。许多肝癌患者,其肝功能为 Child-Pugh A 级别,或者肝功能正常。

术前肝功能的检测可预测患者近期预后,但无法预测远期预后,因为肝功能是可变化的。所以

ANRI 不仅在诊断与预后方面有着高度的精确性,同时还降低的花费,因为 ANRI 从常规检查中便能得出,不需要额外检查。然而,目前的研究还存在一些不足之处:①其属单中心的回顾性研究。②本组数据库来源主要是我国基于乙型肝炎病毒感染肝癌患者。因此,对于西方人而言尚需进一步确认,因为他们的肝癌主要基于丙型肝炎病毒感染或长期酗酒史。

总之,本研究表明,术前 ANRI 的水平可作为预测肝癌患者肝切除术后预后因素。

这些研究结果可能表明在治疗方案中制定不仅要考虑 BCLC 分期,同时也应该关注这些与预后相关的血清标志物。只有这样肝癌患者才能获得更好的个性化治疗。未来,这个简单的术前预后评估可能用于患者个性化治疗的筛选。

[参考文献]

- [1] El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis [J]. *Gastroenterology*, 2007, 132: 2557-2576.
- [2] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update [J]. *Hepatology*, 2011, 53: 1020-1022.
- [3] van Beek JH, de Moor MH, de Geus EJ, et al. The genetic architecture of liver enzyme levels: GGT, ALT and AST [J]. *Behav Genet*, 2013, 43: 329-339.
- [4] Witjes CD, Ijzermans JN, van der Eijk AA, et al. Quantitative HBV DNA and AST are strong predictors for survival after HCC detection in chronic HBV patients [J]. *Neth J Med*, 2011, 69: 508-513.
- [5] Fu SJ, Shen SL, Li SQ, et al. Prognostic value of preoperative peripheral neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with HBV-associated hepatocellular carcinoma after radical hepatectomy [J]. *Med Oncol*, 2013, 30: 721.
- [6] Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation [J]. *Nature*, 2008, 454: 436-444.
- [7] Wilcox RA, Ristow K, Habermann TM, et al. The absolute monocyte and lymphocyte prognostic score predicts survival and identifies high-risk patients in diffuse large-B-cell lymphoma [J]. *Leukemia*, 2011, 25: 1502-1509.
- [8] Teramukai S, Kitano T, Kishida Y, et al. Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: an analysis of Japan Multinational Trial Organisation LC00-03 [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45: 1950-1958.
- [9] Jin JF, Zhu PP, Liao Y, et al. Elevated preoperative aspartate aminotransferase to lymphocyte ratio index as an independent prognostic factor for patients with hepatocellular carcinoma after hepatic resection [J]. *Oncotarget*, 2015, 6: 19217-19227.

- [10] 阿布都外力·吾布力卡斯穆, 迪里木拉提·巴吾冬, 任伟新. 巴塞罗那肝癌 B 期患者 TACE 治疗的预后及生存分析[J]. 介入放射学杂志, 2014, 23: 441-445.
- [11] Nakashima H, Matsuoka Y, Yoshida R, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio predicts the chemoradiotherapy outcome and survival in patients with oral squamous cell carcinoma; a retrospective study[J]. BMC Cancer, 2016, 16: 41.
- [12] Shau HY, Kim A. Suppression of lymphokine-activated killer induction by neutrophils[J]. J Immunol, 1988: 4395-4402.
- [13] Kang TW, Yevsa T, Woller N, et al. Senescence surveillance of pre-malignant hepatocytes limits liver cancer development[J]. Nature, 2011, 479: 547-551.
- [14] Witkowski M, Spangenberg HC, Neumann-Haefelin C, et al. Lack of ex vivo peripheral and intrahepatic alpha-fetoprotein-specific CD4+ responses in hepatocellular carcinoma[J]. Int J Cancer, 2011, 129: 2171-2182.
- [15] Queen MM, Ryan RE, Holzer RG, et al. Breast cancer cells stimulate neutrophils to produce oncostatin M: potential implications for tumor progression[J]. Cancer Res, 2005, 65: 8896-8904.
- [16] Li YW, Qiu SJ, Fan J, et al. Intratumoral neutrophils: a poor prognostic factor for hepatocellular carcinoma following resection[J]. J Hepatol, 2011, 54: 497-505.
- [17] Strell C, Lang K, Niggemann B, et al. Neutrophil granulocytes promote the migratory activity of MDA-MB-468 human breast carcinoma cells via ICAM-1[J]. Exp Cell Res, 2010, 316: 138-148.
- [18] Houghton AM, Rzymkiewicz DM, Ji H, et al. Neutrophil elastase-mediated degradation of IRS-1 accelerates lung tumor growth[J]. Nat Med, 2010, 16: 219-223.
- [19] Bialecki ES, Di Bisceglie AM. Diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. HPB (Oxford), 2005, 7: 26-34.
- [20] Chen DS, Sung JL, Sheu JC, et al. Serum alpha-fetoprotein in the early stage of human hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology, 1984, 86: 1404-1409.
- [21] Shiota G, Miura N. Biomarkers for hepatocellular carcinoma[J]. Clin J Gastroenterol, 2012, 5: 177-182.
- [22] Capurro M, Wanless IR, Sherman M, et al. Glypican-3: a novel serum and histochemical marker for hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology, 2003, 125: 89-97.
- [23] Nakatsura T, Yoshitake Y, Senju S, et al. Glypican-3, overexpressed specifically in human hepatocellular carcinoma, is a novel tumor marker[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 306: 16-25.

(收稿日期:2016-09-27)

(本文编辑:俞瑞纲)